



## RECOMMANDATION FINALE DU CCEM

### CHLORHYDRATE D'OXYCODONE/CHLORHYDRATE DE NALOXONE

#### NOUVELLE PRÉSENTATION

(Targin – Purdue Pharma)

**Indication : soulagement des douleurs modérées à intenses et de la constipation causée par les opioïdes**

#### **Recommandation**

Le Comité canadien d'expertise sur les médicaments (CCEM) recommande de ne pas inscrire le comprimé de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone à libération contrôlée (LC) (Targin).

#### **Motif de la recommandation**

On n'a pas démontré l'avantage clinique relatif de l'association oxycodone/naloxone à LC chez les patients souffrant de douleurs chroniques modérées à intenses et de constipation causée par les opioïdes, car aucun essai clinique comparatif et randomisé (ECR) n'a été mené pour comparer l'association oxycodone/naloxone à LC à un traitement moins coûteux par un opioïde administré en association à un traitement laxatif optimal.

#### **Contexte**

Targin est une association à dose fixe qui contient un analgésique opioïde (chlorhydrate d'oxycodone) et un antagoniste opioïde (chlorhydrate de naloxone). L'oxycodone est indiquée pour le soulagement des douleurs modérées à intenses chez les adultes qui nécessitent une analgésie opioïde continue pendant plusieurs jours. La naloxone est indiquée pour le soulagement de la constipation causée par les opioïdes. Targin est présenté en comprimés à LC dont les teneurs en chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone sont comme suit : 10 mg/5 mg, 20 mg/10 mg et 40 mg/20 mg.

Santé Canada recommande d'administrer le médicament deux fois par jour et d'adapter les doses en fonction de l'état de chaque patient. Les patients ne doivent pas prendre plus de 40 mg/20 mg de chlorhydrate d'oxycodone/chlorhydrate de naloxone à la fois et la dose quotidienne ne doit pas dépasser 80 mg/40 mg.

#### **Historique de la présentation**

L'association oxycodone/naloxone à LC a été présentée au Programme commun d'évaluation des médicaments (PCEM) et fait l'objet d'une discussion à la réunion de mai 2011 du Comité canadien d'expertise sur les médicaments, mais le fabricant a choisi de faire une nouvelle présentation avant la délivrance de l'Avis de recommandation finale. La présentation originale a

### **Programme commun d'évaluation des médicaments**

Réunion du CCEM – 16 novembre 2011; Réexamen du CCEM – 18 janvier 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – 25 janvier 2012

© 2012, ACMTS

donc été mise de côté. La nouvelle présentation a été soumise en raison d'une réduction du prix confidentiel. Le fabricant n'a pas présenté de nouveaux renseignements cliniques.

### **Synthèse des constatations du CCEM**

Le Comité a examiné les renseignements suivants, préparés par le PCEM : un examen méthodique des ECR à double insu sur l'association oxycodone/naloxone à LC, une critique de l'évaluation pharmacoéconomique du fabricant et des observations de groupes de patients sur les résultats et les questions qui comptent pour les patients.

### **Essais cliniques**

L'examen méthodique a porté sur quatre ECR à double insu menés auprès de patients présentant des douleurs chroniques modérées à intenses malignes (OXN2001) ou non malignes (OXN3401, OXN3001, OXN3006); les patients de tous les essais sauf l'essai OXN3401 devaient aussi présenter une constipation causée par les opioïdes.

Les patients de tous les essais devaient cesser de prendre les laxatifs qu'ils prenaient jusque-là, mais les essais OXN2001, OXN3001 et OXN3006 permettaient la prise d'un laxatif augmentant le volume du bol fécal. Au cours de trois des essais, la phase de traitement à double insu était précédée d'une phase de préinclusion, au cours de laquelle la dose d'oxycodone à libération immédiate (OXN3401) ou d'oxycodone à LC (OXN3001 et OXN3006) était adaptée chez tous les patients de façon à produire une analgésie optimale. La phase de préinclusion était de 14 jours pour l'essai OXN3401 et allait de 7 à 28 jours pour les essais OXN3001 et OXN3006. Les phases de traitement à double insu de tous les essais sont décrites ci-dessous.

- Pour l'essai OXN3401 (N = 464), les patients ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'association oxycodone/naloxone à LC ou l'oxycodone à LC toutes les 12 heures pendant 12 semaines; les patients recevaient une dose d'oxycodone de 20 à 40 mg par jour, selon la dose optimale déterminée pendant la phase de préinclusion. La dose ne pouvait être modifiée au cours de l'essai.
- Pour l'essai OXN2001 (N = 185), les patients ont été randomisés pour recevoir l'association oxycodone/naloxone à LC ou l'oxycodone à LC toutes les 12 heures pendant 4 semaines; les patients recevaient une dose d'oxycodone de 20 à 80 mg par jour, selon la dose d'opioïde qu'ils recevaient avant l'essai. On pouvait augmenter la dose d'oxycodone au cours de l'essai, mais sans dépasser 120 mg par jour.
- Pour l'essai OXN3001 (N = 322), les patients ont été randomisés pour recevoir l'association oxycodone/naloxone à LC ou l'oxycodone à LC toutes les 12 heures pendant 12 semaines; les patients recevaient une dose d'oxycodone de 20 à 50 mg par jour, selon la dose optimale déterminée pendant la phase de préinclusion. On pouvait augmenter la dose d'oxycodone au cours de l'essai, mais sans dépasser 50 mg par jour.
- Pour l'essai OXN3006 (N = 278), les patients ont été randomisés pour recevoir l'association oxycodone/naloxone à LC ou l'oxycodone à LC toutes les 12 heures pendant 12 semaines; les patients recevaient une dose d'oxycodone de 60 à 80 mg par jour, selon la dose optimale déterminée pendant la phase de préinclusion. On pouvait augmenter la dose d'oxycodone au cours de l'essai, mais sans dépasser 120 mg par jour.

Tous les essais permettaient l'analgésie de secours, soit la prise d'oxycodone à libération immédiate. Au cours des essais OXN2001, OXN3001 et OXN3006, la prise d'un laxatif de

secours, soit 10 mg par jour de bisacodyl à prendre par voie orale, était permise (jusqu'à concurrence de cinq doses pendant sept jours de suite). Au cours de l'essai OXN3401, l'utilisation d'un laxatif était laissée à la discrétion du chercheur.

Au cours des quatre essais, les taux de retrait ont été de 13 à 28 %, mais au sein d'un même essai, il n'y a pas eu de différence importante entre les groupes quant au taux de retrait. La principale limite des essais menés auprès de patients souffrant de constipation causée par les opioïdes était leur validité externe douteuse, car un traitement laxatif optimal (qui est considéré comme le traitement type de la constipation causée par les opioïdes) n'a pas été utilisé comme comparateur de la naloxone que contient l'association médicamenteuse.

### **Critères d'évaluation**

Les critères d'évaluation avaient été définis a priori dans le protocole de l'examen méthodique du PCEM. Parmi ces critères, le Comité s'est penché sur les suivants : la constipation selon des mesures subjectives et objectives (*Bowel Function Index* [BFI], questionnaire *Patient Assessment of Constipation Symptoms* [PAC-SYM] et selles spontanées complètes), la qualité de vie, l'évaluation globale du patient, le score de la douleur et le besoin de laxatifs de secours.

Le BFI à trois items a été développé par le fabricant expressément pour les essais sur l'association oxycodone/naloxone à LC et, sur la foi d'une analyse de l'erreur type de mesure et de la moitié de l'écart type, on a déterminé que la différence minimale cliniquement importante était de 12 points et plus (sur une échelle de 0 à 100). Le questionnaire PAC-SYM est souvent utilisé pour l'évaluation des symptômes de constipation; la fonction intestinale est d'autant plus mauvaise que le score est élevé. La différence minimale cliniquement importante n'a toutefois pas été déterminée pour cette mesure.

Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité des quatre essais sont décrits ci-dessous.

- OXN3401 : délai entre la prise de la première dose du médicament à l'étude et la survenue de multiples événements douloureux (récurrents). Un événement douloureux était défini comme l'obtention d'un score moyen d'intensité de la douleur d'au moins 5 (sur une échelle d'évaluation numérique de 11 points selon laquelle la douleur est d'autant plus intense que le score est élevé) pendant une période de 24 heures, l'obtention d'un score d'intensité de la douleur actuelle d'au moins 5 accompagnée de la prise d'un analgésique de secours (deux doses par jour ou plus) ou le retrait de l'essai en raison d'une efficacité insuffisante.
- OXN2001 : score BFI moyen et score moyen du questionnaire *Brief Pain Inventory Short Form* (principal critère d'évaluation double)
- OXN3001 et OXN3006 : score BFI moyen

### **Résultats**

#### **Efficacité potentielle ou réelle**

Il n'y a pas eu de différence statistiquement significative pour ce qui est des scores de la douleur entre les groupes traités par l'association oxycodone/naloxone à LC et les groupes traités par l'oxycodone à LC dans aucun des quatre essais. Comme l'efficacité analgésique de l'oxycodone est bien démontrée, la discussion du CCEM a surtout porté sur les trois essais auxquels avaient été inscrits des patients souffrant de constipation causée par les opioïdes (OXN2001, OXN3001 et OXN3006), dont les résultats sont décrits ci-dessous.

## Programme commun d'évaluation des médicaments

- À la quatrième semaine, les améliorations (réductions) des scores BFI étaient plus importantes, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par l'association oxycodone/naloxone à LC que chez ceux traités par l'oxycodone à LC; les différences moyennes étaient de -12,6, -15,2 et -14,9 au cours des essais OXN2001, OXN3001 et OXN3006, respectivement, et dépassaient la différence minimale cliniquement importante.
- Il y avait une amélioration (réduction) des scores du questionnaire PAC-SYM chez les patients traités par l'association oxycodone/naloxone à LC par rapport à ceux traités par l'oxycodone à LC après 4 semaines au cours de l'essai OXN2001 et après 12 semaines au cours des essais OXN3001 et OXN3006, mais on ne connaît pas la différence minimale cliniquement importante pour ce score.
- Au cours des essais OXN3001 et OXN3006, l'augmentation du nombre de selles spontanées complètes a été plus grande, et de façon statistiquement significative, chez les patients traités par l'association oxycodone/naloxone à LC que chez ceux traités par l'oxycodone à LC. Toutefois, la différence entre les traitements était d'environ une selle spontanée complète par semaine, ce qui de l'avis du Comité était d'une importance clinique incertaine.
- La fréquence d'utilisation de laxatifs de secours a été plus faible dans les groupes traités par l'association oxycodone/naloxone à LC que dans ceux traités par l'oxycodone à LC. La différence entre les groupes a été statistiquement significative chez les patients non cancéreux (OXN3001 et OXN3006), mais pas chez les patients cancéreux (OXN2001).
- Pour ce qui est de la qualité de vie et de l'impression globale de changement du patient, il n'y a pas eu de différence notable entre l'association oxycodone/naloxone à LC et l'oxycodone à LC au cours d'aucun des essais examinés.

### **Effets nuisibles (innocuité et tolérabilité)**

- Au cours des quatre essais, il n'y a pas eu de différence statistiquement significative entre l'association oxycodone/naloxone à LC et l'oxycodone à LC pour ce qui est de la proportion des patients ayant présenté des effets indésirables graves ou non ou s'étant retirés de l'essai en raison d'effets indésirables.

### **Coût et rentabilité**

Le fabricant a présenté une analyse coût-utilité comparant l'association oxycodone/naloxone à LC à l'oxycodone à LC seule pendant un horizon d'un an chez les patients souffrant de constipation causée par les opioïdes. Le modèle était fondé sur une analyse des données réunies des essais OXN3001 et OXN3006. On a modélisé l'évolution de la constipation causée par les opioïdes pendant les 12 semaines des essais à partir des données sur les patients de ces essais et le report de la dernière observation a permis la modélisation au-delà de 12 semaines. On a supposé que les deux traitements produisaient un soulagement semblable de la douleur. Les données sur la qualité de vie (obtenues au moyen du questionnaire SF-36 [36-item Short Form Health Survey]) recueillies au cours de l'essai ont été converties en coefficients d'utilité pour calculer le nombre d'années de vie pondérées par la qualité (QALY). Selon le fabricant, le traitement par l'association oxycodone/naloxone à LC est associé à un coût différentiel par QALY de 9504 \$ par rapport à l'oxycodone à LC; le coût par QALY variait toutefois d'un essai à l'autre : il était de 3063 \$ selon l'essai OXN3001 et de 30 836 \$ selon l'essai OXN3006.

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 16 novembre 2011; Réexamen du CCEM – 18 janvier 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – 25 janvier 2012

© 2012, ACMTS

Page 4 sur 6

## Programme commun d'évaluation des médicaments

L'évaluation économique du fabricant était limitée par l'absence de comparateur actif pour le traitement de la constipation et par le manque de données probantes démontrant l'amélioration de la qualité de vie. De plus, le caractère applicable des résultats aux personnes ayant besoin de fortes doses d'oxycodone, telles que les patients cancéreux, n'était pas documenté.

Aux doses d'oxycodone recommandées (20 et 80 mg par jour), le coût quotidien du traitement par l'association oxycodone/naloxone à LC va de [prix confidentiel retiré à la demande du fabricant]. Le coût quotidien du traitement par l'oxycodone à LC va de 1,76 \$ à 4,23 \$ à la même dose et les laxatifs à prendre par voie orale sur le marché coûtent moins de 1 \$ par jour. Le Comité s'est appuyé sur le prix confidentiel pour recommander que le médicament ne soit pas inscrit et le fabricant a demandé, conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*, que le prix demeure confidentiel.

### Observations de groupes de patients

Le PCEM a invité les patients à faire des observations. Voici un résumé des observations de trois groupes de patients qui ont répondu à son invitation.

- On a fait remarquer que les patients souffrant de douleurs chroniques présentaient des symptômes connexes, tels que troubles de la faculté d'attention, fatigue chronique et dépression, ce qui réduit leur qualité de vie et leur capacité de s'acquitter de leurs responsabilités.
- Les groupes de patients ont souligné que la qualité de vie était un facteur de toute première importance et ont dit s'attendre à ce que l'association oxycodone/naloxone améliore la qualité de vie en réduisant l'incidence et la gravité de la constipation. Ils ont aussi souligné une importante source de préoccupation, à savoir que certains patients limitent leur consommation d'opioïdes pour prévenir la constipation causée par les opioïdes, ce qui produit un soulagement insuffisant de la douleur.
- Les patients pensent que l'opioïde et le traitement contre la constipation causée par les opioïdes seront plus commodes en association que séparément.
- Comme les patients souffrent souvent de douleurs chroniques en fin de vie, on a suggéré au Comité de tenir compte des besoins uniques des patients qui reçoivent des soins palliatifs.

### Autres sujets de discussion

- Le Comité a souligné que les différences statistiquement significatives en faveur de l'association oxycodone/naloxone pour ce qui est du score BFI et du nombre de selles spontanées complètes n'étaient pas associées à des améliorations de la qualité de vie, lesquelles sont importantes selon les groupes de patients.
- Le Comité a aussi souligné qu'il y avait un risque important d'utilisation hors indications de l'association oxycodone/naloxone à LC pour la prévention de la constipation causée par les opioïdes.

### Membres du CCEM

D<sup>r</sup> Robert Peterson (président), D<sup>re</sup> Lindsay Nicolle (vice-présidente), D<sup>r</sup> Ahmed Bayoumi, D<sup>r</sup> Bruce Carleton, Mme Cate Dobhran, M. Frank Gavin, D<sup>r</sup> John Hawboldt, D<sup>r</sup> Peter Jamieson, D<sup>re</sup> Julia Lowe, D<sup>r</sup> Kerry Mansell, D<sup>r</sup> Irvin Mayers, D<sup>re</sup> Yvonne Shevchuk, D<sup>r</sup> James Silvius et D<sup>r</sup> Adil Virani

---

## Programme commun d'évaluation des médicaments

Réunion du CCEM – 16 novembre 2011; Réexamen du CCEM – 18 janvier 2012

Avis de recommandation finale du CCEM – 25 janvier 2012

© 2012, ACMTS

Page 5 sur 6

### Réunion du 16 novembre 2011

#### Absences

Un membre du CCEM était absent.

#### Conflits d'intérêts

Aucun

### Réunion du 18 janvier 2012

#### Absences

Aucune

#### Conflits d'intérêts

Aucun

#### À propos du présent document

Le CCEM formule des recommandations sur le contenu des listes de médicaments à l'intention des régimes publics d'assurance médicaments. Les recommandations formulées sont affichées sur le site Web de l'ACMTS en deux versions, soit une en langage technique et une en langage courant.

Les examens cliniques et pharmacoéconomiques du PCEM sont fondés sur les renseignements, publiés ou non, qui sont disponibles au moment où le CCEM formule une recommandation. Les examens du PCEM et les délibérations du CCEM tiennent compte des observations présentées par des groupes de patients canadiens.

Le fabricant a examiné le présent document et n'a pas demandé que des renseignements confidentiels en soient retirés conformément aux *CDR Confidentiality Guidelines*.

La recommandation finale du CCEM ne remplace pas les soins donnés au patient par un médecin et n'a pas pour objet de remplacer l'avis d'un professionnel de la santé.

L'ACMTS n'est pas légalement responsable des dommages ou préjudices qui pourraient découler de l'utilisation, à bon ou à mauvais escient, de l'information, implicite ou explicite, présentée ici.

Les énoncés, conclusions et points de vue exprimés ici ne représentent pas forcément l'opinion de Santé Canada, du gouvernement fédéral ou d'un gouvernement provincial ou territorial, ni celle du fabricant.

*Avertissement : Ce document, rédigé initialement en anglais, a été traduit en français. L'ACMTS prend des mesures pour assurer la fidélité de la traduction française. L'ACMTS ne peut pas cependant garantir : 1) que la version française de ce document soit en tout point de vue une traduction exacte et complète de la version anglaise ou 2) que la version française de ce document ne puisse pas prêter à une interprétation différente de celle de la version officielle anglaise.*